

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.17.011

舒肝颗粒治疗乳腺增生症肝郁气滞证患者最佳剂量探索

——180 例随机双盲对照研究

艾艳珂¹, 王军², 宋爱莉³, 彭伟³, 杨海森⁴, 凌霞⁴,
刘文娜⁵, 祝东升⁵, 赵婷⁶, 莫爵飞⁶, 何丽云^{pk}

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 天津中医药大学第一附属医院; 3. 山东中医药大学附属医院; 4. 长春中医药大学附属医院; 5. 北京中医药大学东方医院; 6. 中国中医科学院广安门医院)

摘要 目的 探索舒肝颗粒治疗乳腺增生症的最佳有效剂量。方法 采用随机、双盲、安慰剂对照的方法, 在 5 个中心纳入乳腺增生症肝郁气滞证患者 240 例, 随机分为常规剂量组 90 例、高剂量组 90 例、安慰剂组 60 例, 分别给予舒肝颗粒常规剂量 (相当于原药材 5 g)、高剂量 (相当于原药材 10 g)、安慰剂治疗 3 个月经周期。观察治疗后乳房疼痛最痛一日数字评分法 (NRS) 评分和乳房明显疼痛天数 (NRS ≥ 3 的天数) 下降值, 触诊乳腺肿块大小变化值和治疗后单项症状消失率。结果 治疗 3 个月经周期后乳房疼痛最痛一日的 NRS 评分、乳房明显疼痛天数、触诊肿块大小和各项症状消失率, 舒肝颗粒高剂量组和常规剂量组均优于安慰剂组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.0125$), 但高剂量组和常规剂量组之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$ 或 $P > 0.0125$)。结论 舒肝颗粒常规剂量, 即每次 5 g、每日 2 次口服, 为治疗肝郁气滞证乳腺增生症的最佳有效剂量。

关键词 舒肝颗粒; 乳腺增生症; 有效剂量; 随机对照研究

乳腺增生症 (breast hyperplasia) 是育龄妇女的常见乳房疾病。我国不同地区育龄妇女乳腺增生的患病率为 40%^[1]、70%^[2]。除少数非典型性乳腺增生发生乳腺癌的风险增加外, 大部分乳腺增生患者不会发生乳腺癌^[3-4], 但由于乳腺增生症通常表现为乳房疼痛和肿块, 会增加患者心理负担^[5], 影响患者生活质量。中医学认为, 乳腺增生症的主要病机是肝郁气滞^[6], 舒肝颗粒功效为舒肝理气, 散郁调经。但临床使用舒肝颗粒治疗乳腺增生症的用法用量不一致^[7-8], 最佳有效剂量不确定。本研究通过开展随机双盲安慰剂对照试验, 探索舒肝颗粒治疗乳腺增生症的最佳剂量。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《现代中医乳房病学》^[9]。

中医辨证标准参照《现代中医乳房病学》^[9]和《中医病证诊断疗效标准》^[10]制定。肝郁气滞证:

1) 主症: (1) 乳房肿块, 随喜怒消长; (2) 乳房疼痛, 疼痛性质多为胀痛。2) 次症: (1) 情志抑郁; (2) 急躁易怒; (3) 口苦咽干; (4) 胸闷不舒; (5) 月经不调, 或痛经。主症 2 项必备并且次症具备至少 2 项。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准及中医辨证标准; 2) 乳房疼痛最痛一日的数字评分法^[11] (numerical rating scale, NRS) 评分 ≥ 3 分, 依据评分将疼痛程度分为轻度 3 分、中度 4~6 分、重度 7~10 分; 3) 年龄 18~50 岁, 女性; 4) 有基本规则的月经周期 [(28 ± 7) 天] 和经期 (3~7 天) 者; 5) 近 1 个月内未使用治疗乳腺增生症的中西药物; 6) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并乳腺肿瘤、乳腺炎及其他有手术指征的乳腺疾病者; 2) 合并有心脑血管、肝脏、肾脏及造血系统等严重疾病, 或精神病患者; 3) 实验室指标肝肾功能严重异常者; 4) 妊娠期、哺乳

基金项目: 中国中医科学院育苗基金培育专项 (ZZ11-112)

* 通讯作者: hely3699@163.com, (010) 64094235

期、绝经期，或近 6 个月内有妊娠计划者。

1.4 一般资料

病例来源于 2011 年 6 月至 2013 年 12 月天津中医药大学第一附属医院、北京中医药大学东方医院、长春中医药大学附属医院、中国中医科学院广安门医院和山东中医药大学附属医院 5 家中心。本研究共筛选 492 例受试者，随机入组 240 例受试者，其中常规剂量组 90 例，高剂量组 90 例，安慰剂组 60 例。见表 1。

2 方法

2.1 研究设计

本研究为前瞻性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照剂量探索性研究。由于本研究为非确证性研究，未进行样本量估算，根据经费及临床可承担能力，最终确定样本量为 240 例，常规剂量组、高剂量组和安慰剂组按照 3 : 3 : 2 的比例随机分配病例。

本研究采用分层区组随机方法，随机方案由独

立的统计专家采用 SAS 9.12 统计分析软件中的“procplan”程序产生，分层因素为中心，区组长为 6，所有中心按照受试者入组顺序使用统一的不透光信封进行随机隐藏。所有的受试者和研究者均不清楚受试者所对应的组别。

2.2 治疗方法

研究用药为舒肝颗粒（批号 110523，昆明中药厂有限公司），常规剂量组给予舒肝颗粒相当于原药材 5 g、高剂量组给予舒肝颗粒相当于原药材 10 g、安慰剂组给予安慰剂采用食用的炒大米、黑米、苦瓜加上药用辅料制成，相当于原药材 0 g，由昆明中药厂有限公司提供。均为每袋 6 g，每次 1 袋，每日 2 次。为保证盲法的实施，本研究试验药和安慰剂药品包装、气味、颜色均一致。

首次入选治疗当天服药（即月经结束 7 日内），其他周期在月经干净后第 2 天开始服药，经期停药，共治疗 3 个月经周期。

表 1 各组乳腺增生症患者的一般资料比较

项目	常规剂量组(90 例)	高剂量组(90 例)	安慰剂组(60 例)	统计量	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	34.26 ± 8.59	35.64 ± 8.82	35.47 ± 8.25	0.67	0.5130
民族[例(%)]	汉族 其他	87(96.67) 3(3.33)	88(97.78) 2(2.22)	60(100.00) 0	1.97 0.3726
婚否[例(%)]	已婚 未婚	60(66.67) 30(33.33)	63(70.00) 27(30.00)	48(80.00) 12(20.00)	3.23 0.1985
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	161.55 ± 4.47	161.72 ± 4.72	162.53 ± 3.84	0.96	0.3841
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	57.03 ± 7.43	58.69 ± 8.32	59.12 ± 6.50	1.70	0.1845
月经初潮时间(岁, $\bar{x} \pm s$)	13.88 ± 1.33	14.12 ± 1.16	14.08 ± 1.21	0.98	0.3778
月经周期(天, $\bar{x} \pm s$)	29.22 ± 1.83	29.70 ± 1.81	29.93 ± 2.17	2.77	0.0646
月经经期(天, $\bar{x} \pm s$)	5.56 ± 1.06	5.57 ± 1.11	5.60 ± 1.04	0.03	0.9688
生育次数(次, $\bar{x} \pm s$)	0.76 ± 0.83	0.70 ± 0.57	0.85 ± 0.66	0.83	0.4353
流产次数(次, $\bar{x} \pm s$)	0.52 ± 0.93	0.56 ± 0.85	0.55 ± 0.79	0.04	0.9636
哺乳史[例(%)]	无 有	42(46.67) 48(53.33)	40(44.44) 50(55.56)	19(31.67) 41(68.33)	3.65 0.1610
乳腺炎史[例(%)]	无 有	82(91.11) 8(8.89)	78(86.67) 12(13.33)	52(86.67) 8(13.33)	1.08 0.5833
乳腺手术史[例(%)]	无 有	87(96.67) 3(3.33)	87(96.67) 3(3.33)	58(96.67) 2(3.33)	1.0000
服药史[例(%)]	无 有	86(95.56) 4(4.44)	90(100.00) 0	58(96.67) 2(3.33)	0.1621
病程(个月, $\bar{x} \pm s$)	52.40 ± 50.73	42.56 ± 40.26	45.82 ± 36.44	1.51	0.4693
中医症状总积分(分, $\bar{x} \pm s$)	23.07 ± 4.90	23.32 ± 4.78	22.80 ± 4.73	0.21	0.8068
最痛一日的 NRS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	6.27 ± 1.56	6.42 ± 1.64	6.18 ± 1.42	0.47	0.6284
疼痛程度[例(%)]	轻度(3 分) 中度(4~6 分) 重度(7~10 分)	5(5.56) 49(54.44) 36(40.00)	4(4.44) 43(47.78) 43(47.78)	4(6.67) 28(46.67) 28(46.67)	1.60 0.8089
疼痛天数(NRS ≥ 3 分的天数)(天, $\bar{x} \pm s$)	7.26 ± 3.10	7.08 ± 2.81	7.45 ± 3.19	0.28	0.7589
触诊靶肿块最大长径(cm, $\bar{x} \pm s$)	2.75 ± 1.26	2.73 ± 1.25	2.65 ± 1.22	0.41	0.8148
乳腺彩超肿块[例(%)]	无 有	54(60.00) 36(40.00)	52(57.78) 38(42.22)	33(55.00) 27(45.00)	0.37 0.8309

注：NRS，数字评分法

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要疗效指标 设定乳房疼痛最痛一日的 NRS 评分^[1]和乳房明显疼痛天数 (NRS 评分 ≥ 3 分的天数) 两个主要疗效指标。患者在医生指导下记录每个月经周期乳房最痛一日的 NRS 评分, 基线 NRS 评分为患者回忆上一个月经周期乳房最痛的程度。疼痛改善有效率: 治疗后 NRS 评分轻、中、重度疼痛比治疗前下降至少 1 个等级的病例所占的比例。

2.3.2 次要疗效指标 1) 触诊乳腺增生靶肿块大小, 基线访视时研究者用手触诊最大肿块的长径, 并标示出最大肿块的象限位置, 确定为靶肿块, 其他访视评价该靶肿块大小。2) 第 3 个月经周期各单项症状 (乳房胀痛、乳房触痛、情志抑郁、急躁易怒、胸闷不舒、口苦咽干、月经不调和经行腹痛) 消失率。3) 安全性评价, 安全性终点包括不良事件和不良反应的发生率, 肝功能、肾功能和尿常规实验室检查治疗前后正常或异常变化情况。

2.4 统计学方法

采用 SAS 9.4 统计分析软件, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 均为双侧检验, 可信区间均为双侧 95% 可信区间。采用意向性治疗分析 (ITT) 的原则进行统计分析, 即所有受试者按照随机分组的组别进行分析, 不考虑是否完成试验和是否接受该组治疗。对于主要疗效指标, 缺失数据采用末次观察值结转的方法, 如果数据满足正态分布, 针对服药后第 3 个月经周期评分相对于基线的变化值拟合协方差分析模型, 其中以分组为研究因素, 基线和中心为协变量; 如果数据不满足正态分布, 采用 Kruskal-Wallis H 非参数检验进行组间比较。对于触诊靶肿块大小根据数据是否满足正态分布采用方差分析或 Kruskal-Wallis H 非参数检验的方法进行组间比较。对于各单项症状消失率采用卡方检验或 Fisher 精确概率法的方法进行组间比较。若方差分析组间比较差异有统计学意义 ($P \leq 0.05$), 则进行组间两两比较, 采用 SNK 检验方法; 若非参数检验和卡方检验三组间比较差异有统计学意义 ($P \leq 0.05$), 则组间两两比较时, 重新设定检验水准 α' 值, 按照组别 $k=3$, $\alpha' = \frac{\alpha}{\left(\frac{k(k-1)}{2}\right) + 1} = 0.0125$ 。

3 结果

整个研究期间, 常规剂量组 1 例因意外妊娠退出研究, 1 例失访; 高剂量组 1 例因意外妊娠退出

研究; 安慰剂组 1 例因头晕退出研究, 1 例失访。常规剂量组平均依从性 100.36%, 其中依从性 80% ~ 120% 为 88 例; 高剂量组平均依从性 98.71%, 其中依从性 80% ~ 120% 为 89 例; 安慰剂组平均依从性 97.04%, 其中依从性 80% ~ 120% 为 58 例。

3.1 各组主要疗效指标比较

表 2 示, 治疗 3 个月经周期后, 三组最痛一日 NRS 评分均有所下降, 且三组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.0001$); 组间两两比较结果显示, 高剂量组和常规剂量组最痛一日 NRS 评分治疗前后变化值高于安慰剂组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.0001$), 高剂量组和常规剂量组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 个月经周期后, 各组疼痛 NRS 评分 ≥ 3 分的天数均降低, 且各组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.0001$); 组间两两比较, 高剂量组和常规剂量组改善优于安慰剂组 ($P < 0.0001$), 高剂量组和常规剂量组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 个月经周期后, 常规剂量组、高剂量组、安慰剂组疼痛改善有效率分别为 72.22%、73.33%、28.33%, 常规剂量组、高剂量组显著优于安慰剂组 ($P < 0.0001$)。

3.2 各组次要疗效指标比较

治疗 3 个月经周期后, 各组触诊靶肿块大小变化值均下降, 各组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.0001$); 组间两两比较, 高剂量组、常规剂量组和安慰剂组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 高剂量组和常规剂量组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。乳房胀痛、乳房触痛、情志抑郁、急躁易怒、胸闷不舒、口苦咽干、月经不调和经行腹痛消失率, 三组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两两比较结果显示, 高剂量组和常规剂量组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.0125$), 常规剂量组与安慰剂组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.0125$), 高剂量组和安慰剂组比较, 除月经不调症状外, 其他症状差异均有统计学意义 ($P < 0.0125$), 高剂量组和常规剂量组比较差异无统计学意义 ($P > 0.0125$)。

3.3 安全性分析结果

表 3 示, 研究期间三组共发生不良事件 12 例, 其中常规剂量组 4 例, 高剂量组 5 例, 安慰剂组 3 例。安慰剂组发生 1 例头晕, 与药物的关系判定为可能有关, 其他不良事件均与药物无关。三组均无严重不良事件发生。肝功能、肾功能和尿常规各实

表 2 各组乳腺增生患者不同治疗时间主要疗效和次要疗效指标比较

项目	常规剂量组 (90 例)	高剂量组 (90 例)	安慰剂组 (60 例)	P 值 _{三组}	P 值 _{常高}	P 值 _{常安}	P 值 _{高安}
最痛一日 NRS 评分治疗前后变化值 (基线 - 治疗后) [分, 校正均数 (95% CI)]							
第 1 个月经周期	1.04 (0.80, 1.27)	1.29 (1.06, 1.52)	0.93 (0.64, 1.21)	0.0222	0.3830	1.0000	0.1573
第 2 个月经周期	2.29 (2.02, 2.56)	2.44 (2.18, 2.71)	1.52 (1.19, 1.85)	<0.0001	1.0000	0.0012	<0.0001
第 3 个月经周期	3.89 (3.56, 4.23)	4.09 (3.75, 4.43)	2.07 (1.66, 2.48)	<0.0001	1.0000	<0.0001	<0.0001
NRS ≥ 3 的疼痛天数治疗前后变化值 (基线 - 治疗后) [分, 校正均数 (95% CI)]							
第 1 个月经周期	0.54 (0.01, 1.08)	1.17 (0.64, 1.71)	0.76 (0.10, 1.41)	0.2497	0.3011	1.0000	0.9915
第 2 个月经周期	2.53 (1.99, 3.06)	3.09 (2.55, 3.63)	1.54 (0.88, 2.20)	0.0018	0.4383	0.0675	0.0012
第 3 个月经周期	5.11 (4.59, 5.64)	5.30 (4.78, 5.83)	2.57 (1.93, 3.22)	<0.0001	1.0000	<0.0001	<0.0001
疼痛改善有效率 [例 (%)]							
第 3 个月经周期	65 (72.22)	66 (73.33)	17 (28.33)	<0.0001	0.8670	<0.0001	<0.0001
触诊靶肿块大小治疗前后变化值 (cm, $\bar{x} \pm s$)							
第 3 个月经周期	1.36 $\pm$ 1.10 (88)	1.22 $\pm$ 1.00 (89)	0.59 $\pm$ 0.77 (58)	<0.0001	0.6254	<0.0001	0.0006
单项症状消失率 (第 3 个月经周期) [例 (%)]							
乳房胀痛	38 (43.18) (88)	40 (44.94) (89)	3 (5.17) (58)	<0.0001	0.8134	<0.0001	<0.0001
乳房触痛	44 (50.00) (88)	44 (49.44) (89)	7 (12.07) (58)	<0.0001	0.9404	<0.0001	<0.0001
情志抑郁	43 (53.09) (81)	52 (59.09) (88)	15 (28.30) (53)	0.0014	0.4319	0.0046	0.0004
急躁易怒	48 (55.81) (86)	48 (54.55) (88)	8 (13.79) (58)	<0.0001	0.8664	<0.0001	<0.0001
胸闷不舒	50 (65.79) (76)	47 (60.26) (78)	18 (33.33) (54)	0.0006	0.4771	0.0003	0.0023
口苦咽干	42 (55.26) (76)	42 (56.00) (75)	15 (30.00) (50)	0.0072	0.9274	0.0053	0.0042
月经不调	37 (45.12) (82)	36 (42.86) (84)	11 (22.00) (50)	0.0193	0.7688	0.0074	0.0144
经行腹痛	44 (58.67) (75)	49 (63.64) (77)	16 (33.33) (48)	0.0028	0.5296	0.0061	0.0010

注: NRS, 数字评分法; 疼痛改善有效率和单项症状消失率各指标三组间两两比较重新设定检验水准 $\alpha' = 0.0125$; 触诊靶肿块大小治疗前后变化值、单项症状消失率各项最后的 () 内为该项例数; P 值_{三组}, 三组比较的 P 值; P 值_{常高}, 常规剂量组和高剂量组比较的 P 值; P 值_{常安}, 常规剂量组和安慰剂组比较的 P 值; P 值_{高安}, 高剂量组与安慰剂组比较的 P 值

表 3 各组乳腺增生患者不良事件分析结果

项目	常规剂量组 (90 例)		高剂量组 (90 例)		安慰剂组 (60 例)	
	例次	例数 (%)	例次	例数 (%)	例次	例数 (%)
全部不良事件	4	4 (4.44)	7	5 (5.56)	3	3 (5.00)
与研究药物相关的不良事件	0	0	0	0	1	1 (1.67)
导致退出的不良事件	1	1 (1.11)	1	1 (1.11)	1	1 (1.67)
与研究药物有关的导致退出的不良事件	0	0	0	0	1	1 (1.67)
严重不良事件	0	0	0	0	0	0

注: 例数, 发生不良事件的人数; 例次, 发生不良事件的次数

实验室指标治疗前后正常或异常变化情况三组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

既往研究表明, 舒肝颗粒可改善乳腺增生症状^[7-8], 但是较多采用复合指标有效率作为评价指标, 测量的准确性和可重复性欠佳, 可提供的证据强度较低。临床中乳腺增生症首先表现为乳房疼痛^[12], 为保证疼痛评价的准确性, 本研究选用 NRS 量表作为主要疗效指标的测量工具, NRS 量表已被证实是一种评价急、慢性疼痛的有效和可靠的方法^[11]。因此, 从疼痛强度和疼痛天数两个维度探讨舒肝颗粒不同剂量组的治疗效果。本研究结果表明, 治疗 3 个月经周期后, 高剂量组和常规剂量组疼痛改善强度、天数及有效率与安慰剂比较差

异均有统计意义 ($P < 0.0001$), 但高剂量组和常规剂量组疼痛改善情况差异不大 ($P > 0.05$)。治疗 3 个月经周期后, 高剂量组和常规剂量组触诊靶肿块大小及各项症状与安慰剂比较均显著改善, 但高剂量组和常规剂量组治疗效果差别不大。

目前, 乳腺增生症的发病机制和舒肝颗粒对乳腺增生症的作用机制仍不十分清楚。既往中药剂量探索研究表明, 中药并非剂量越大治疗效果越好, 且可能增加药物的不良反应^[13]。本研究中高剂量组虽无严重的不良反应, 但治疗效果和常规剂量组差别不大, 因此, 从安全性和患者用药成本的角度分析, 我们认为舒肝颗粒常规剂量组可选择作为治疗乳腺增生症的最佳有效剂量。

本研究的局限性: 1) 基线数据由受试者回忆上

一个月经周期的 NRS 评分和疼痛天数,存在一定的回忆偏倚,未来的研究将增加导入期; 2) 乳腺肿块采用医生触诊的方法,该指标测量的准确性稍差; 3) 由于研究时间和经费限制,无随访研究,未观察到治疗的长期效果。有待今后进一步研究。

参考文献

- [1] 王景诗. 秦皇岛地区 5 年间城市妇女乳腺增生的患病率及其影响因素调查研究 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31 (18): 3812-3814.
- [2] 张黎峰, 茅群霞, 王献蜜, 等. 我国 6 省市育龄妇女乳腺疾病流行状况调查 [J]. 中国计划生育学杂志, 2014, 22 (10): 658-660, 665.
- [3] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组. 乳腺增生症诊治专家共识 [J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36 (7): 759-762.
- [4] 刘璐, 郑新宇. 乳腺良性病变的组织学分型及其乳腺癌风险 [J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36 (7): 720-724.
- [5] 王雯, 余之刚. 再议“乳腺增生(症)”的临床问题 [J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38 (11): 1232-1235.

- [6] 蔡国良, 王玉珍, 张颖, 等. 乳腺增生病中医体质类型及证型调查分析 [J]. 陕西中医药大学学报, 2016, 39 (5): 66-68.
- [7] 蔡丽娜, 黄敏. 舒肝颗粒与三苯氧胺合用治疗乳腺增生症疗效观察 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17 (3): 231-232.
- [8] 李瑞. 舒肝颗粒治疗乳腺增生症的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2014, 12 (11): 277-278.
- [9] 林毅, 唐汉钧. 现代中医乳房病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 107-108.
- [10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 45-46.
- [11] WILLIAMSON A, HOGGART B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales [J]. J Clin Nurs, 2005, 14 (7): 798-804.
- [12] 刘聪, 岳永花, 郝旭亮. 乳腺增生病发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18 (5): 704-706.
- [13] 刘志国, 刘丽, 李国勤, 等. 流行性感风热证中药剂量-效应关系的随机双盲对照研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19 (11): 1328-1331.

Study on Optimum Dose of *Shugan Granules* (舒肝颗粒) for Women in Breast Hyperplasia with Liver *Qi* Stagnation Syndrome: A Randomize-Controlled Trial of 180 Cases

Al Yanke¹, Wang Jun², Song Aili³, PENG Wei³, YANG Haimiao⁴, LING Xia⁴, LIU Wenna⁵, ZHU Dong-sheng⁵, ZHAO Ting⁶, MO Juefei⁶, HE Liyun¹

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700; 2. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; 3. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; 4. The Affiliated Hospital of Changchun University of Traditional Chinese Medicine; 5. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 6. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To study the optimal effective dosage of *Shugan Granule* (舒肝颗粒) in relieving symptoms of women with breast hyperplasia. **Methods** A randomized, double-blind, placebo-controlled method was used to enroll 240 patients with hyperplasia of mammary glands with liver *qi* stagnation syndrome in 5 centers. Subjects were randomly divided into a conventional dose group (90 cases), a high-dose group (90 cases), and a placebo group (60 cases), and they were given 3 menstrual cycles treatment of *Shugan Granule* conventional dose (equivalent to 5 g of the original medicine), high dose (equivalent to 10 g of the original medicine), and the placebo treatment respectively. The post-treatment breast pain numeric rating scales (NRS) of the most painful day and the number of days of significant breast pain (days with NRS ≥ 3), the change in the size of the target breast mass and the disappearance rate of individual symptoms after treatment were observed. **Results** After 3 menstrual cycles treatment, the *Shugan Granule* high dose and conventional dose treatment group were all better than placebo group in the reduction from baseline the most painful NRS score, the number of days with NRS ≥ 3 , mass size of target breast palpation and the symptoms disappearance rate ($P < 0.05$ or $P < 0.0125$), while there was no statistical differences between the high dose and conventional dose group ($P > 0.05$ or $P > 0.0125$). **Conclusion** Conventional dose of *Shugan Granule* is 5 g per time, twice a day as the optimal effective dose in relieving symptoms of women with breast hyperplasia of liver depression and *qi* stagnation syndrome.

Keywords *Shugan Granule* (舒肝颗粒); breast hyperplasia; optimal effective dose; randomized controlled trial

(收稿日期: 2018-12-05; 修回日期: 2019-06-18)

编辑: 王利芬